UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973

THESE

N° 111

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

BOURET Jean-François

né le 8 Septembre 1947

Présentée et soutenue publiquement le

LES FACTEURS DE LA POLYGLOBULIE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE.

Président : Monsieur le Professeur C. SORS, M.C.A.

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

BOURET Jean-François

né le 8 Septembre 1947

Présentée et soutenue publiquement le

LES FACTEURS DE LA POLYGLOBULIE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE.

Président : Monsieur le Professeur C. SORS, M.C.A.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE,

dont le souvenir lumineux a souvent éclairé ma route assombrie par son départ.

A MA MERE,

en hommage de mes sentiments respectueux et aimants.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0003

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. SORS

qui nous fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de nos sentiments reconnaissants les plus respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AHMED SOMIA,

Chef du service de Pneumo-Phtysiologie de l'Hôpital Franco-Musulman de Bobigny,

dont les enseignements nous ont profondément marqué,

dont les conseils permanents et affectueux ont éclairé notre route,

qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD VASSEUR,

il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Ses nombreux conseils éclairés nous ont beaucoup aidés dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il veuille accepter notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANCOIS TURPIN,

dont les lumières nous ont aidé dans la réflexion et la réalisation de ce travail.

A TOUS LES COLLABORATEURS DU SERVICE DU DOCTEUR SOMIA
qui nous ont fourni les éléments nécessaires pour mener à bien ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR TURBIE,
MONSIEUR LE DOCTEUR DEBIEN,
MONSIEUR LE DOCTEUR AIT KACI.

P L A N

I - Introduction.

II - Rappel physiologique de l'érythropoïèse.

III - Observations de 17 cas cliniques

- Matériel et méthodes
- Résultats et commentaires particuliers.

IV - Revue de la littérature.

V - Conclusions.

LES FACTEURS DE LA POLYGLOBULIE DANS L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE.

INTRODUCTION

L'insuffisance respiratoire chronique est un syndrome connu depuis fort longtemps, que l'on peut définir simplement comme l'incapacité du poumon à assurer une hématose suffisante à l'oxygénation des tissus. Depuis quelques décades, cette maladie a vu sa fréquence s'accroître considérablement : si les causes principales étaient autrefois les grandes amputations pulmonaires telles qu'en réalisent la tuberculose, la cause actuellement la plus fréquente est assurément la bronchite chronique, favorisée par la consommation croissante du tabac et l'importance de la pollution atmosphérique, tous facteurs d'irritations bronchiques chroniques qui viennent s'ajouter aux facteurs favorisants que subissaient nos ancêtres.

Il faut ajouter que les moyens thérapeutiques de plus en plus efficaces contre des maladies autrefois fatales à brève échéance, ont permis aux malades atteints de pneumopathie chronique d'augmenter leur espérance de vie très sensiblement.

Voilà pourquoi, nous semble-t'il, l'insuffisance respiratoire chronique a vu sa fréquence accrue depuis ces dernières années. Rien d'étonnant, par conséquent, que cette entité fasse l'objet à l'heure actuelle de recherches dans de nombreux pays, et que de nombreuses données soient encore à découvrir dans ce domaine.

Outre l'intérêt évident qui naît de l'espoir de nouvelles thérapeutiques pour cette maladie invalidante, l'étude de la physiopathologie de l'insuffisance respiratoire chronique nous ouvre des horizons nouveaux dans la connaissance de la physiologie du poumon et de la fonction respiratoire.

Il est un point particulier, qui fera l'objet de notre thèse, où les constatations en clinique n'ont pas toujours pu être justifiées par les connaissances actuelles de physiologie ou de physiopathologie : Quelles sont les causes intimes du déclenchement de la polyglobulie chez les insuffisants respiratoires chroniques ? Plusieurs auteurs français ou étrangers se sont penchés sur cette question depuis une dizaine d'années, mais notre revue de la littérature sur ce sujet n'a pu rassembler que des données très fragmentaires, éparses, pas toujours cohérentes, parfois contradictoires. En effet, les données actuelles sur la régulation de l'érythropoïèse sont encore très incomplètes ; à fortiori, elles sont insuffisantes pour expliquer la polyglobulie observée chez certains insuffisants respiratoires chroniques, ou pour expliquer son absence chez certains autres.

Nous n'avons pas ici la vaine ambition d'apporter les réponses aux multiples questions qui restent posées sur les mécanismes de l'érythropoïèse et de la polyglobulie observée dans certaines insuffisances respiratoires. Notre but sera plus modeste : nous tenterons d'analyser les écrits les plus importants publiés sur ce sujet avec un oeil critique et à la lumière de notre expérience clinique des maladies chroniques du poumon.

Après un bref rappel de définitions, nous ferons une mise au point des connaissances actuelles sur le mécanisme et la régulation de la fonction érythropoïétique. Les différents points de cette régulation nous fourniront ensuite de nombreux éléments de discussion et nous permettront de formuler quelques hypothèses sur la physiopathologie de la polyglobulie dans l'insuffisance respiratoire chronique.

RAPPEL DE LA REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

La moelle osseuse est le siège de l'érythropoïèse. A partir d'une cellule souche les divisions par mitoses binaires successives aboutissent à la première cellule érythrocytaire nettement observable : le pro-érythroblaste. Ensuite on observe les stades suivants par mitoses binaires successives : érythroblastes basophiles, érythroblastes polychromatophiles ; puis par maturation : érythroblastes acidophiles et enfin réticulocytes anucléés qui passent dans le sang circulant où ils se transforment en 24 h. en érythrocytes matures, cellules de 7 μ anucléées formées de 33 % d'hémoglobine.

Normalement, le sang contient 5 millions de G.R. par mm^3 chez l'homme, 15 g d'hémoglobine par mm^3, les chiffres étant un peu inférieurs chez la femme. La durée de vie moyenne des G.R. est de 120 jours, aux termes desquels ils sont captés et détruits dans le système réticulo-endothélial. Chez l'homme normal dans des conditions basales, le volume globulaire circulant est constant, la production équilibre la destruction, l'érythropoïèse est égale à l'hémolyse : on a pu évaluer le débit médullaire érythrocytaire à environ 3 millions d'éléments par seconde.

Pour que cette érythropoïèse équilibrée puisse se faire, il faut :

- d'une part que la moelle osseuse dispose des éléments de base indispensables à la synthèse des constituants du globule rouge,
- d'autre part, que l'ensemble soit soumis à un système de régulation bien adapté.

A - Eléments indispensables à la synthèse des constituants du G.R.

Outre les acides aminés, il s'agit de 2 facteurs de multiplication cellulaire : la vitamine B_{12} et l'acide folique, et de 2 facteurs indispensables au rôle spécifique de transport de l'oxygène du G.R. : le Fer et la vitamine B_6.

1 - Acides aminés : ils entrent dans la constitution des protéines du G.R., en particulier de ses enzymes, de la globine.

2 - La Vitamine B_{12} : elle est absorbée dans l'iléon terminal après combinaison avec le facteur intrinsèque, mucoprotéine sécrétée par les cellules du collet des glandes fundiques de l'estomac. Après une étape sanguine, où elle est liée à une α - globuline, elle est stockée essentiellement dans le foie et le rein.

3 - L'Acide folique, lui même inactif, est converti dans l'intestin en acide folinique en présence de vitamine C et de N A D. Son absorption se fait dans le jéjunum. Après son passage sanguin, il est stocké surtout dans le foie.
Ces 2 vitamines interviennent essentiellement dans la synthèse de l'A.D.N., et leurs carences sont responsables d'anomalies morphologiques, sous forme d'une anémie mégaloblastique, probablement par blocage de la synthèse d'A.D.N. avec hyperproduction d'A.R.N.

4 - Le Fer : il entre dans la composition de l'hème qui assure le transport de l'oxygène.
Le Fer qui entre dans la molécule d'hème provient pour 80 à 90 % du fer libéré par l'hémolyse physiologique et qui est réutilisé de façon préférentielle pour la resynthèse. Il en est de même pour les acides aminés constituants de la globine.
Le reste doit être apporté par l'alimentation, soit 10 à 30 mg par jour. Après une réduction à l'état ferreux dans l'estomac, l'absorption se situe dans la partie supérieure de l'intestin

grêle. Le fer absorbé passe dans le sang fixé sous forme ferrique à la transferrine, β globuline normalement saturée au tiers de sa capacité. Le compartiment transferrine est en renouvellement extrêmement rapide et il est en équilibre avec les compartiments sidériques liés au système réticulo-endothélial. C'est probablement les lois de cet équilibre qui régissent l'absorption intestinale très variable et adaptée aux besoins de l'érythropoïèse.

La fourniture de fer à la cellule rouge se fait exclusivement par l'intermédiaire de la transferrine.

5 - La Vitamine B_6, sous forme active de phosphate de pyridoxal est indispensable dans les premières étapes de la synthèse de l'hème.

6 - Le rôle de la vitamine C, de la riboflavine, de la vitamine E est plus mal établi. Enfin certains minéraux tels le Cuivre, le Cobalt sont essentiels à une érythropoïèse normale, et une anémie expérimentale se développe chez les animaux qui en sont privés.

B - Mécanismes de régulation de l'érythropoïèse.

De nombreux arguments ont été accumulés depuis la fin du XIXe siècle plaidant en faveur du contrôle hormonal de la production érythrocytaire. L'hormone sur laquelle a porté la majorité des travaux est l'érythropoïétine : il s'agit d'une glycoprotéine, dont l'origine essentielle est le rein ; son élimination urinaire y permet son dosage biologique : celle-ci est augmentée dans certaines tumeurs du rein, diminuée dans l'insuffisance rénale, s'accompagnant simultanément de polyglobulie secondaire ou d'anémie respectivement.

Il n'a pas encore été possible, à notre connaissance de déterminer le type de cellules rénales à l'origine de la sécrétion d'érythropoïétine. D'autre part, il semble que le foie et la rate en soient aussi sécré-

teurs. De plus, certaines polyglobulies par lésions diencéphaliques ont suggéré l'existence, non encore prouvée d'un centre diencéphalo-hypophysaire réagissant à l'anoxie et intervenant dans la sécrétion d'érythropoïétine.

La théorie actuellement admise nous explique que la sécrétion d'érythropoïétine est stimulée par l'anoxie, hypoxique ou anémique, au niveau du rein. Ainsi d'un point de vue finaliste, la régulation de la sécrétion d'érythropoïétine est-elle commandée par l'équilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et l'apport sanguin d'oxygène aux tissus.

Son action médullaire principale est de permettre la différenciation des cellules souches en pro-érythroblastes. Peut-être interviendrait-elle aussi sur les cellules souches différenciées du pool de prolifération, stimulant leur maturation, aboutissant à une macrocytose par shunt de plusieurs stades de multiplication.

La moelle est stimulée en permanence par l'érythropoïétine. Lors d'une stimulation maximale, elle est capable d'augmenter 6 à 8 fois sa production érythrocytaire ; aux ponctions de moelle, la cellularité rouge augmente, la graisse est remplacée par des cellules érythroblastiques et la moelle jaune inactive devient rouge et active.

Les glandes endocrines ont aussi un rôle dans la régulation de l'érythropoïèse, attestée par l'observation des hypo ou des hyperfonctionnements et des thérapeutiques hormonales.

- les androgènes ont une action stimulante sur l'érythropoïèse, qui semble se rapprocher de celui de l'érythropoïétine,
- les oestrogènes auraient un effet inverse,
- les hormones thyroïdiennes stimulent l'érythropoïèse, peut-être par leur action métabolique, en augmentant les besoins en oxygène.
- l'anté-hypophyse interviendrait indirectement sur la sécrétion d'érythropoïétine par ses stimulines périphériques (T.S.H., A.C.T.H., gonado-stimulines).
- enfin la nature humorale d'un rôle inhibiteur de la rate est encore purement hypothétique.

MATERIEL ET METHODES

Les Malades

Au cours de notre internat d'un an dans le service de pneumologie du Docteur SOMIA, nous avons étudié 17 malades atteints d'hypoxie chronique.

Nous n'avons donc pas retenu les malades atteints d'hypoxie aiguë par accident pulmonaire (pneumothorax, pneumonie, embolie pulmonaire, pleurésie liquidienne, etc.) Les malades retenus étaient porteurs d'une hypoxie depuis au moins trois mois. Leur étude a porté sur différents facteurs, mais toujours à la suite d'un traitement antibiotique d'au moins 10 jours permettant de juguler partiellement une infection aiguë surajoutée et de fournir des résultats probablement assez proches de l'état basal de ces malades. Par contre, les malades graves ayant nécessité l'usage d'oxygénothérapie dans le mois précédent ont été exclus de notre étude.

Sur les 17 malades étudiés,

- 11 souffraient depuis plusieurs années de pneumopathie de type obstructif (bronchite chronique, enphysème, asthme évolué)

- 3 présentaient un syndrome restrictif (silico-tuberculose, pneumonectomie gauche, tuberculose pulmonaire droite avec décortication pleurale).

- 3 souffraient d'hypoxie chronique, soit par obésité importante, soit par obésité avec insuffisance ventriculaire gauche avec oedème pulmonaire, soit par insuffisance ventriculaire gauche due à une hypertension artérielle avec oedème pulmonaire chronique.

Les Méthodes

Pour chaque cas retenu, nous avons étudié les résultats de différents examens, tous réunis dans un intervalle de 5 jours au maximum pour un même malade.

1) Numération des globules rouges,

2) Hématocrite,

3) Dosage de l'hémoglobine,

ont été réalisés par les méthodes usuelles (Dacie).

4) Fer Sérique

par la méthode colorimétrique à la Buthophénanthroline après libération de la sidérophiline par l'acide acétique à pH 5,5.

5) Gaz du sang : l'étude a porté sur du sang capillaire artérialisé, le prélèvement ayant été effectué au niveau du lobule de l'oreille après vasodilatation.

Nous avons étudié :

- la pression partielle d'oxygène (Po_2) par méthode polarographique selon le principe de Clark à l'électrode de platine couverte de plastique (Pfluegers Arch. 1963 - 276 : 429).
- la pressionpartielle de gaz carbonique (Pco_2) selon la méthode de Stow, Randall, Gerto et Loeschke, modifiée par Gleishmann et Luebbers (Pfluegers Arch., 1960 - 271 : 456).
- le pH par électrode de verre classique sur micro échantillons.
- la saturation en oxygène de l'hémoglobine, par la méthode spectrophotométrique.
- le gaz carbonique total plasmatique, assimilé à la réserve alcaline ; cette donnée a pu être obtenue à la fois par le calcul selon la formule d'Henderson :

  $pH = 6,1 + \log_{10} \frac{(HCO_3)}{(CO_2)}$ après mesure du pH et de la pression partielle en CO_2

  et à la fois par la méthode automatique (Technicon S.M.A.6.).
  Les deux chiffres étant dans la plupart des cas identiques ou extrêmement voisins.

6) Masse sanguine. Cette donnée fondamentale pour l'étude qui nous intéresse a été évaluée dans la majorité des cas par la mesure de l'espace de

diffusion de l'Albumine marquée à l'Iode 131.

Cette méthode étant inapplicable en cas de syndrome oedèmateux d'origine quelconque, nous avons eu recours chez de tels malades à la mesure de l'espace de diffusion des hématies du malade, marquées au Chrome 51 : Dans le premier cas était donc obtenu la valeur du volume plasmatique, et dans le second cas la valeur de la masse globulaire ; les valeurs des autres compartiments sanguins ont été calculées à partir de l'hématocrite somatique, toujours inférieur à l'hématocrite veineux et déduit de celui-ci par multiplication par un facteur arbitraire de 0,864.

7) Epreuves fonctionnelles respiratoires : les valeurs recueillies ont été fournies par un spiromètre type Pulmotest (Godart Fabr.). Nous avons retenu en particulier

- . la capacité vitale (C.V.)
- . le volume résiduel (V.R.)
- . le volume expiratoire maximal par seconde (V.E.M.S)
- . le coefficient de Tiffeneau = $\frac{VEMS}{CV}$

ces valeurs permettant de classer les syndromes ventilatoires en obstructifs (baisse des débits et du Tiffeneau) et en restrictifs (baisse des volumes). Les valeurs théoriques de référence ont été prises d'après les tables purement statistiques établies par Cotes chez une population de sujets sains (Cotes : "Lung function : Assessment and application in medicine" 1965).

Cas n° 1 - AL ... André - 58 ans

Cet homme souffre depuis plus de 25 ans de bronchite chronique avec surinfections hivernales fréquentes, et depuis 5 ans survenant indépendemment des saisons. Même dans les périodes d'accalmie, ce malade a présenté de façon constante ces dernières années des signes majeurs d'insuffisance respiratoire : tachypnée, cyanose, tendance à la somnolence diurne, hippocratisme digital.

Résultats du bilan complet :

1,67 m - 92 kg - TA 13/9

Po_2 : 39 mm Hg	C.V. : 2,5 l (théor. 3,8 l)	GR : 5,3 M/mm^3
Pco_2 : 70 mm Hg	V.R. : 4,8 l (théor. 2,1 l)	Ht : 72 %
pH : 7,35	Tiffeneau : 0,25	Hb : 19,4 g/100 ml
So_2 : 78 %		
CO_2 total : 39 mEq/l	Masse sanguine : 10 l (théor. 5,5 l)	
	vol. Plasm. tot. : 5 l	
	vol. Glob. tot. : 5 l	

Il apparait au vu de ces résultats que cette bronchite chronique a gravement atteint la fonction respiratoire de ce malade. L'hypoxie est profonde, en rapport avec un trouble ventilatoire mixte associant un syndrome obstructif (Tiffeneau 0,25) et un syndrome restrictif (Capacité vitale réduite).
La polyglobulie réactionnelle est manifeste avec augmentation de la numération des hématies circulantes, de la masse sanguine, de la masse globulaire totale, et dans une plus faible proportion de la masse plasmatique.

La macrocytose (V.G.M. = 135 μ^3) est responsable aussi d'un hématocrite aussi élevé et d'un dosage d'hémoglobine aussi haut, avec une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine basse (26 %).

Après 2 mois de soins associant antibiothérapie, tonicardiaques et des saignées répétées tous les 3 à 4 jours de 300 à 600 cc, nous n'avons pas réduit la masse sanguine (9,2 l), nous avons très peu amélioré les gaz du sang, les seuls effets du traitement étant une diminution de la numération globulaire (4,15 M/mm^3), de l'hématocrite (51 %) et du dosage de l'hémoglobine (14 g/l). Le volume globulaire moyen est resté élevé à 124 μ^3 avec une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine stable à la limite inférieure de la normale (27 %). Le poids du malade est d'ailleurs resté inchangé (93 kg).

Cas n° 2 - CHA ... Gilbert - 49 ans

Cet homme est porteur d'un asthme ancien, d'une bronchite chronique avec dilatation des bronches.

Résultats du bilan complet :

1,70 m - 68 kg - TA 12/8

Po_2 : 53 mm Hg	C.V. : 2,6 l (théor. 4,2 l)	GR : 5,74 M/mm^3
Pco_2 : 52	V.R. : 6 l (théor. 2 l)	Ht : 54 %
pH : 7,45	Tiffeneau 0,26	Hb : 17,2 g/100 ml
So_2 : 84 %		
CO_2 total : 36 mEq/l	Masse sanguine : 6,7 l (théor. 4,8 l)	

Cet homme présentant un déficit ventilatoire mixte à la fois obstructif (Tiffeneau 0,26) et restrictif (C.V. 2,6 l) est porteur d'une hypoxie nette avec désaturation de l'hémoglobine.

La réaction polyglobulique est nette avec augmentation de la numération des globules qui sont normaux en taille (V.G.M. 94 μ^3) et en concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (31 %). L'hématocrite un peu élevé témoigne donc d'une augmentation de la masse globulaire plus importante que celle du volume plasmatique.

Cas n° 3 - COM ... Albert - 47 ans

Cet homme est atteint depuis 20 ans d'un asthme ancien hypersécrétant avec surinfections multiples hivernales principalement et occasionnant des hospitalisations fréquentes pour poussées d'insuffisance respiratoire aiguë. A la polypnée avec cyanose et tirage s'asscci e un hippocratisme digital net témoignant de l'ancienneté de ses troubles.

Bilan :

1,65 m - 43 kg - TA 11/8

Po_2 : 57 mm Hg	C.V. : 2,2 l (théor. 4,1 l)	G.R. : 5,3 M/mm^3
Pco_2 : 34 mm Hg	V.R. : 3,6 l (théor. 1,7 l)	Ht : 55 %
pH : 7,38	Tiffeneau : 0,27	Hb : 17,3 g/100 ml

Masse sanguine 5,8 l (théor. 3,6 l)

On est frappé par l'importance des troubles de la fonction respiratoire qui associent un syndrome ventilatoire obstructif (Tiffeneau 0,27) à un syndrome ventilatoire restrictif (C.V. 2,2 l). Cependant l'hypoxie n'est pas majeure, il n'y a pas d'hypercapnie associée.

La réaction polyglobulique est nette avec augmentation de la masse sanguine, de la numération des globules qui sont normaux en taille (V.G.M. = 96 μ^3) et en concentration hémoglobinique (C.C.M.H. 31 %). L'hématocrite élevé est donc lié à une augmentation plus marquée de la masse globulaire que du secteur plasmatique.

Cas n° 4 - FAY ... Jules - 75 ans

Cet homme présente depuis de nombreuses années une bronchite chronique avec emphysème et coeur pulmonaire chronique.

Résultats du bilan :

1,80 m - 55 kg - TA 12/7

Po_2 : 44 mm Hg	C.V. : 1,9 l (théor. 4,2 l)	GR : 5,35 M/mm^3
Pco_2 : 60 mm Hg	Tiffeneau : 0,35	Ht : 50 %
pH : 7,48		Hb : 15,9 g/100 ml
CO_2 total : 26 mEq/l		

Masse sanguine : 6,5 l (théorique 4,35 l)

L'importance des altérations des données fonctionnelles respiratoires ayant révélé un syndrome ventilatoire mixte explique bien la profondeur de l'hypoxie avec hypercapnie notable. Le pH trouvé par le laboratoire est d'ailleurs inexplicable, sauf erreur technique.

La réaction polyglobulique est nette. En l'absence de macrocytose (V.G.M. = 93 μ^3) on constate que l'augmentation de la masse globulaire circulante a été plus importante que celle du secteur plasmatique.

Cas n° 5 - HA ... Salomon - 55 ans

Cet homme présente une bronchite chronique sévère avec coeur pulmonaire chronique. Il est suivi de plus pour un diabète équilibré par régime et hypoglycémiants oraux.

Résultats du bilan :

1,66 m - 74 kg - TA 12/9

Po_2 : 37 mm Hg — G.R. : 6,10 M/mm^3

Pco_2 : 100 mm Hg — Ht : 68 %

pH : 7,28 — Hb : 21 g/100 ml

CO_2 total $\geq$ 40 mEq/l

Masse sanguine : 6,9 l (théor. 4,9 l)

L'hypoxie est ici très importante avec hypercapnie colossale, acidose respiratoire décompensée malgré l'élévation importante de la réserve alcaline. La réaction polyglobulique est nette avec augmentation de la masse sanguine et de la numération globulaire ; il s'y associe une macrocytose (V.G.M. : 110 μ^3) qui concourt à l'élévation importante de l'hématocrite.

Cependant, la réticulocytose basse (24.000/mm^3), la sidérémie basse (50 g/100 ml) et la saturation de la sidérophiline à 14 % témoignent peut-être d'une incapacité de réponse suffisante de la moelle à une hypoxie considérable par manque de matériaux de synthèse. Si les dosages d'érythropoïétine et l'examen de la moelle osseuse nous auraient permis de trancher formellement, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine normale (30 %) ne plaide pas en faveur de cette hypothèse. Peut-être aussi des degrés aussi marqués d'hypercapnie et d'acidose ont-ils une certaine toxicité cellulaire générale, et médullaire en particulier.

Cas n° 6 - LAP ... Raymond - 48 ans.

Ce malade est un ancien bronchiteux chronique avec coeur pulmonaire chronique. Les épisodes de surinfections surviennent plusieurs fois par an depuis 10 ans. Polypnée et cyanose sont presque constantes, l'hippocratisme digital est net.

Résultats du bilan :

1,78 m - 95 kg - TA 11/8

Po_2 : 50 mm Hg	C.V. : 2 l (théor. 4,7 l)	G.R. : 6,45 M/mm^3
Pco_2 : 65 mm Hg	Tiffeneau : 0,43	Ht : 62 %
pH : 7,40		Hb : 19,2 g/100 ml

Masse sanguine : 8 l (théor. 5,4 l)

Au syndrome ventilatoire obstructif s'est ajouté au fil des surinfections successives un syndrome restrictif amputant de plus de sa moitié la capacité vitale. L'hypoxie est nette avec hypercapnie importante sans chute du pH.

La réaction polyglobulique est nette (+ 2,6 l). L'absence de macrocytose (V.G.M. : 96 μ^3) confrontée à la numération globulaire et à l'hématocrite élevés met en lumière l'accroissement plus important de la masse globulaire que du secteur plasmatique.

Cas n° 7 - LEC ... Jacques - 42 ans.

Ce malade souffre d'un asthme ancien avec bronchite chronique, et coeur pulmonaire chronique. Les surinfections ont été de plus en plus fréquentes, entraînant de nombreuses hospitalisations itératives.

Résultats du bilan :

1,69 m - 58 kg - TA 12/7

Po_2 : 42 mm Hg

Pco_2 : 55 mm Hg

pH : 7,39

CO_2 total : 33 mEq/l

G.R. : 4,70 M/mm^3

Ht : 49 %

Hb : 15 g/100 ml

Masse sanguine : 6,6 l (théor. 4,5 l)

L'hypoxie est importante avec hypercapnie nette et acidose respiratoire encore compensée. Ce cas est un exemple flagrant illustrant la nécessité de la masse sanguine pour affirmer la polyglobulie, puisque la concentration normale des globules rouges et l'hématocrite un peu élevé n'auraient permis de conclure qu'à une macrocytose (V.G.M. : 104 μ^3) : seule l'augmentation de la masse sanguine (+ 1,9 l) a pu révéler la polyglobulie.

Dans ce cas, la réaction polyglobulique ne s'est pas produite dans des proportions que laissaient prévoir le degré d'hypoxie. Le faible taux de réticulocytes sanguins (72.000/mm^3 ; 1,5 %) joint à une sidérémie un peu basse (65 g/100 ml) et à une saturation de la sidérophiline basse (21 %) peut faire évoquer une insuffisance médullaire relative par manque de fer.

Cas n° 8 - TAL ... Saci - 56 ans.

Cet homme est bronchiteux chronique depuis plus de 20 ans et gros consommateur de tabac. Le nombre des hospitalisations pour poussée d'insuffisance respiratoire aiguë par surinfection croissant chaque année, les manifestations d'un coeur pulmonaire chronique sont apparues progressivement :

Résultats du bilan :

Po_2 : 50 mm Hg

Pco_2 : 67 mm Hg

pH : 7,39

G.R. : 6,30 M/mm^3

Ht : 73 %

Hb : 19,2 g/100 ml

Masse sanguine : 7 l (théor. 4,5 l)

Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont révélé un syndrome ventilatoire obstructif massif (Tiffeneau : 0,25) et pratiquement pur, malgré le long passé de surinfections. L'hypoxie chronique est nette avec une réaction polyglobulique importante associée à une macrocytose expliquant cet hématocrite très élevé.

Après une hospitalisation d'un mois (Juin 72) suivie d'une cure d'un mois en maison de convalescence pneumologique, le malade reprend son travail. Il nous revient en Décembre 72 dans un état de surinfection bronchique responsable de dyspnée, tirage, cyanose. Au début du mois de Janvier 73, les constantes sont les suivantes :

Po_2 : 50 mm Hg

Pco_2 : 73

pH : 7,34

G.R. : 6,70 M/mm^3

Ht : 66 %

Hb : 19,4 g/100 ml

Masse sanguine 8 l (théor. 4,6 l)

L'hypoxie étant la même qu'en Juin 72, on put dire que la poussée d'hypoxie par rapport à l'état basal et due ici à une surinfection, aura suffi en 5 semaines environ, à provoquer une augmentation de la masse sanguine de 1 l.

Cas n° 9 - NOE ... Louis - 49 ans

Ce malade fut atteint de tuberculose pleuro-pulmonaire droite au cours de sa déportation en Allemagne lors de la dernière guerre mondiale. Dans les années suivantes (1948-1950), le malade est opéré pour décortication pleurale. L'arythmie complète s'est greffée sur un coeur pulmonaire chronique, sans signes d'insuffisance ventriculaire gauche.

Résultats du bilan :

1,72 m - 77 kg - TA 11/6

Po_2 : 31 mm Hg	C.V. : 1,9 l (théor. 4,3 l)	G.R. : 7,20 M/mm^3
Pco_2 : 58 mm Hg	Tiffeneau : 0,43	Ht : 70 %
pH : 7,35		Hb : 18,4 g/100 ml

Masse sanguine : 9,5 l (théor. 5,2 l)

En plus du syndrome ventilatoire restrictif attendu, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont révélé un syndrome obstructif assez net. L'hypoxie est majeure avec hypercapnie importante. La réaction polyglobulique est très marquée ainsi qu'en témoigne l'augmentation de 4,3 l de la masse sanguine ; cette donnée sous estime cependant la réaction polyglobulique puisqu'il s'y associe une concentration en hématies et en hémoglobine très élevées avec volume globulaire normal (97 μ^3).

Contrastant avec l'hématocrite élevé, il semble que les hématies de ce patient aient une charge aqueuse augmentée attestée par la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine basse (26 %).

Cas n° 10 - NIQ ... René - 60 ans.

Ce malade amaigri et en mauvais état général est porteur d'une bronchite chronique avec emphysème. Le malade est entré à nouveau à l'hôpital pour une surinfection bronchique en plein mois de Juillet 73.

Résultats du bilan :

1,62 m - 41 kg - TA 11,5/8

Po_2 : 54 mm Hg — G.R. : 4,90 M/mm^3

Pco_2 : 55 mm Hg — Ht : 53 %

pH : 7,30 — Hb : 17 g/100 ml

CO_2 total : 27,5 mEq/l

Masse sanguine : 3,3 l (théor. 3,4 l).

Le long passé de bronchite chronique a abouti à une hypoxie-hypercapnie importante avec acidose respiratoire décompensée sans élévation compensatrice des bicarbonates.

Aucune réaction polyglobulique n'est décelée, l'hématocrite élevé observé étant en rapport avec la macrocytose (V.G.M. : 108 μ^3) avec concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine normale (32 %).

Le bilan biologique hépatique, rénal, était normal, de même que sidémérie et saturation de la sidérophiline.

Seule l'infection très importante associée à une acidose décompensée peut expliquer l'impuissance de la moelle à répondre à l'hypoxie, car la maigreur ne s'accompagne d'aucun signe biologique de dénutrition.

Cas n° 11 - PIR ... Georges - 74 ans.

Ce malade a été guéri il y a 20 ans d'une tuberculose du lobe supérieur droit. Il est suivi depuis plusieurs années dans notre service pour bronchite chronique aggravée par un tabagisme récalcitrant, et fréquemment compliquée de surinfections.

Résultats du bilan :

1,72 m - 77 kg - TA 11/6

Po_2 : 54 mm Hg — G.R. : 5,35 M/mm^3

Pco_2 : 46 mm Hg — Ht : 50 %

pH : 7,46 — Hb : 17,3 g/100 ml

Masse sanguine : 4,7 l (théor. 5 l)

Face à cette hypoxie notable avec hypercapnie, aucune réaction polyglobulique n'a été observée. Le volume globulaire moyen est normal (93 μ^3), de même que la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (34 %). L'état général est floride, malgré une dyspnée modérée, aucune anomalie n'a été retrouvée dans le bilan hépatique ou le bilan rénal ; Sidérémie et saturation de la sidérophiline étaient normales (55 g/100 ml - 30 %).

Ainsi un bilan standard n'a pu déceler aucune cause à cette insuffisance de la réponse médullaire à l'hypoxie chronique de ce malade.

Cas n° 12 - PRE ... Augustin - 66 ans

Ce malade fut mineur pendant une quinzaine d'années qui lui valurent une silicose importante. Une tuberculose pulmonaire assez limitée est venue compliquer le tableau ; elle a été guérie assez rapidement il y a 7 ans grâce aux antituberculeux majeurs.

Bilan :

1,74 m - 61 kg - TA 11/7

Po_2 : 46 mm Hg

Pco_2 : 38 mm Hg

pH : 7,39

CO_2 total : 22,5 mEq/l

G.R. : 5,10 M/mm^3

Ht : 48 %

Hb : 16,4 g/100 ml

Masse sanguine : 3 l (théor. 4,7 l)

L'hypoxie chronique est assez importante, mais sans hypercapnie ainsi qu'on l'observe typiquement dans les blocs alvéolo-capillaires purs. La surinfection bronchique était très modérée.

Cette hypoxie chronique ne s'accompagne d'aucune réaction sanguine : ni polyglobulie, ni macrocytose (V.G.M. : 94 μ^3), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine normale (34 %). Le bilan biologique n'a relevé aucune anomalie hépatique ou rénale, Fer sérique et saturation de la sidérophiline étaient normaux (65 g/100 ml - 5 %).

Aucune explication n'a pu être fournie à cette absence de réaction polyglobulique chez cet hypoxique de longue date.

Cas n° 13 - BAU ... Isabelle - 66 ans.

Cette femme est malade de bronchite chronique depuis 15 à 20 ans avec poussées de surinfections hivernales. Le cliché pulmonaire révèle aussi un emphysème des sommets.

Résultats du bilan :

1,52 m - 41 kg - TA 15/9

Po_2 : 46 mm Hg — G.R. : 4,80 M/mm^3

Pco_2 : 54 mm Hg — Ht : 50 %

pH : 7,34 — Hb : 14,3 g/100 ml

CO_2 total : 29 mEq/l

Masse sanguine : 2,75 l (théor. 2,85 l).

Devant cette hypoxie chronique importante avec hypercapnie nette et acidose respiratoire décompensée, nous n'observons aucune polyglobulie, puisque masse sanguine et numération globulaire sont normales, mais une macrocytose associée (V.G.M. = 104 μ^3) explique l'élévation de l'hématocrite.

Chez cette malade, deux hypothèses peuvent expliquer l'absence de polyglobulie :

- soit une insuffisance hépatique importante sur le bilan biologique mais encore compensée cliniquement provoquée par un éthylisme chronique,

- soit un syndrome de dénutrition, d'ailleurs fréquent chez les éthyliques chroniques, ainsi qu'en témoignent la maigreur, la protidémie basse (58 g/l), la calcémie à la limite de la normale (95 mg/l).

De plus, le fer sérique bas (65 g/100 ml) et la saturation de la sidérophiline basse (21 %) sont des arguments supplémentaires rendant probable la responsabilité de l'état général dans l'absence de polyglobulie. La réticulocytose sanguine était normale. Il est ici particulièrement regrettable que nous n'ayons pas eu la possibilité de doser l'érythropoïétine et d'examiner l'état de la moelle.

Cas n° 14 - LEG ... Marcel - 53 ans.

Ce malade a subi vers 1950 une pneumonectomie gauche pour tuberculose traînante rebelle aux thérapeutiques de l'époque. Depuis cette époque, des poussées itératives de surinfection pulmonaire ont continué d'amputer la fonction respiratoire du malade. Au cours d'une hospitalisation a été découverte il y a une dizaine d'années une insuffisance surrénale lente nécessitant actuellement une hormonothérapie substitutive.

Résultats du bilan :

1,68 m - 33 kg - TA 11/8

Po_2 : 67 mm Hg

Pco_2 : 42 mm Hg

pH : 7,46

CO_2 total : 30 mEq/l

G.R. : 5,40 M/mm^3

Ht : 49 %

Hb : 17,8 g/100 ml

Masse sanguine : 2,8 l (théor. : 3,5 l)

L'hypoxie chronique est donc manifeste, avec petite hypercapnie. Aucune réaction polyglobulique n'a été décelée, les chiffres élevés de la numération globulaire et de l'hématocrite étant dus à une hémoconcentration, puisque le volume globulaire est normal (90 μ^3).

L'absence de polyglobulie est peut-être explicable dans ce cas particulier par l'insuffisance surrénale dont l'opothérapie n'est probablement plus suffisante pendant la période de poussée d'insuffisance respiratoire qui précède une réadaptation thérapeutique en milieu hospitalier ; la cachexie intense du malade milite en faveur de cette hypothèse.

Cas n° 15 - ABB ... Jeannette - 65 ans.

Cette malade présente une bronchite chronique modérée avec insuffisance ventriculaire gauche par hypertension artérielle accompagnée d'oedème des 2 bases pulmonaires. Elle présentait à l'entrée une polypnée avec cyanose, sueurs et somnolence diurne.

Résultats du bilan :

1,43 m - 77 kg - TA 18/10

Po_2 : 44 mm Hg

Pco_2 : 72 mm Hg

pH : 7,33

CO_2 total : 40 mEq/l

G.R. : 4,70 M/mm^3

Ht : 47 %

Hb : 13,7 g/100 ml

Masse sanguine : 3,45 l (théor. 3,8 l).

Après quinze jours d'hospitalisation, la malade présentait encore une hypoxie majeure avec hypercapnie importante entraînant une acidose respiratoire décompensée malgré l'élévation des bicarbonates.

Aucune polyglobulie ne s'est déclarée, la masse sanguine était même inférieure à celle escomptée. L'hématocrite un peu haut s'explique par une discrète macrocytose (V.G.M. : 100 μ^3) avec baisse de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (29 %).

Aux termes d'une hospitalisation de 2 mois, le traitement toni-cardiaque et diurétique ayant abouti à un amaigrissement de 12 kg n'avaient pratiquement pas modifié les gaz du sang ni la masse sanguine.

Aucune insuffisance hépatique ou rénale cliniquement décelable, aucun syndrome de dénutrition n'ont apporté la raison de cette absence de polyglobulie chez cette malade présentant une hypoxie chronique importante. On peut envisager cependant le rôle néfaste de cette acidose décompensée sur la moelle.

Cas n° 16 - SAN ... Esther - 63 ans.

Cette malade présente un type d'insuffisance respiratoire particulier : elle est entrée dans le service dans un état d'obésité très important avec polypnée superficielle, cyanose, sueurs, somnolence diurne responsable de chutes du lit ou du fauteuil.

Résultats du bilan :

1,58 m - + de 120 kg - TA 21/10.

Po_2 : 48 mm Hg

Pco_2 : 56 mm Hg

pH : 7,42

CO_2 total : 37 mEq/l

So_2 : 84 %

G.R. : 4,80 M/mm^3

Ht : 54 %

Hb : 15,2 g/100 ml

Masse sanguine : 5,3 l (théor. 5,6 l)

La numération globulaire était normale avec une macrocytose nette (V.G.M. : 112 μ^3) augmentant l'hématocrite. La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine était un peu faible : 28 %. Il n'existait aucun signe d'infection, ni clinique, ni biologique. Ce tableau, joint à l'hypoxie très importante avec hypercapnie nous a conduit à demander une masse sanguine (au ^{51}Cr) qui s'est révélée normale.

Ainsi cette hypoxie chronique importante par obésité n'a pas entraîné de polyglobulie, mais simplement une macrocytose avec hématocrite élevé.

Peu après son entrée, la malade a d'ailleurs fait une embolie pulmonaire typique du lobe moyen droit, sans aucun signe périphérique de phlébite, et révélé par une accentuation de la dyspnée, une petite poussée thermique à 38,3 avec hyperleucocytose à 11.000. Le diagnostic formel a été fourni par le coeur pulmonaire aigu électrique, la radio pulmonaire et le dosage de la lactico-déshydrogénase qui ont suivi une évolution typique.

Malgré l'hypertension, un traitement héparinique a été entrepris pendant 1 mois ; aux termes de l'hospitalisation ayant permis un amaigrissement de 10 kg en 1 mois, l'état général était satisfaisant mais les gaz du sang demeuraient très perturbés.

Cas n° 17 - ARN ... Jean-Louis - 66 ans.

Ce malade a été suivi dans notre service pour oedème pulmonaire en rapport avec une insuffisance ventriculaire gauche par hypertension artérielle. Il était suivi à domicile depuis 1 mois sans régression de sa dyspnée intense avec grésillement laryngé sans expectoration.

Résultats du bilan :

1,43 m - 77 kg - TA 18/10

Po_2 : 67 mm Hg	G.R. : 6,50 M/mm^3
Pco_2 : 44 mm Hg	Ht : 56 %
pH : 7,47	Hb : 19,2 g/100 ml

Masse sanguine : 4,7 l (théor. : 4,4 l).

Il existe en effet une hypoxie manifeste, avec hypercapnie modérée. Toutes les données augmentées de l'examen sanguin confrontées avec la masse sanguine normale permettent de conclure à la présence d'une réaction polyglobulique. En effet l'hématocrite élevé n'est pas du à une macrocytose (V.G.M. : 86 μ^3) ni à une hémoconcentration puisque la masse sanguine totale est normale. L'augmentation de la masse des globules rouges s'est faite aux dépens du volume plasmatique, conservant ainsi une masse sanguine totale normale et réalisant une "polyglobulie normovolémique".

C'est après un long traitement de 3 mois associant tonicardiaques, antihypertenseurs, régime désodé et diurétiques, que nous avons pu constater une régression lente puis une quasi normalisation des résultats hématologiques et des gaz du sang.

Po_2 (mm Hg)	Pco_2 (mm Hg)	PH	GR (M/mm^3)	Ht (%)	Hb (g/100 ml)	M.S. trouvée (théor.) (l)	VPT - VGT (l)
39	70	7,35	5,30	72	19,4	10 (5,5)	5,0 - 5,0
53	52	7,45	5,74	54	17,2	6,7 (4,8)	3,7 - 3,0
57	34	7,38	5,30	55	17,3	5,8 (3,6)	3,1 - 2,7
44	60	7,48	5,35	50	15,9	6,5 (4,35)	4 - 2,5
37	100	7,28	6,10	68	21	6,9 (4,9)	2,9 - 4,0
50	65	7,40	6,45	62	19,2	8 (5,4)	2,7 - 5,3
42	55	7,39	4,70	49	15	6,6 (4,5)	3,8 - 2,8
50	67	7,39	6,30	73	19,2	7 (4,5)	1,9 - 5,1
31	58	7,35	7,20	70	18,4	9,5 (5,2)	3,4 - 6,1
54	55	7,30	4,90	53	17	3,4 (3,3)	1,8 - 1,5
54	46	7,46	5,35	50	17,3	4,7 (5)	2,8 - 1,9
46	38	7,39	5,10	48	16,4	3,0 (4,7)	1,8 - 1,2
46	54	7,34	4,80	50	14,3	2,75 (2,85)	1,5 - 1,25
67	42	7,46	5,40	49	17,8	2,8 (3,5)	1,5 - 1,3
44	72	7,33	4,70	47	13,7	3,45 (3,8)	2,1 - 1,3
48	56	7,42	4,80	54	15,2	5,3 (5,6)	2,8 - 2,5
67	44	7,47	6,50	56	19,2	4,7 (4,4)	2,7 - 2,0

REVUE DE LA LITTERATURE

Sur les 17 observations que nous avons recueillies regroupant des hypoxies chroniques, seulement 9 cas présentaient une polyglobulie, les autres malades ayant une masse sanguine normale ou même faible par rapport à la masse sanguine théorique.

Nous nous attacherons à rechercher dans la littérature de ces dernières années les explications qui peuvent être avancées pour expliquer la réaction polyglobulique dans un premier temps, puis l'absence de réaction polyglobulique dans un second temps.

I - REACTION POLYGLOBULIQUE PRESENTE

Nous allons étudier d'abord les phénomènes témoignant de la polyglobulie, puis les facteurs pouvant expliquer le déclenchement et le maintien de la polyglobulie. Ce phénomène semble simple et satisfaisant pour un esprit finaliste ; en fait, il n'en est rien et nous en sommes encore à l'heure des hypothèses.

Tout d'abord, il est bon de définir la polyglobulie et de situer la polyglobulie des insuffisants respiratoires dans le cadre plus vaste des autres polyglobulies.

La polyglobulie, ou polycythémie, est l'augmentation du nombre de globules rouges, au-delà de 5.500.000 par mm^3, avec augmentation simultanée de l'hématocrite et de l'hémoglobine ; mais ces valeurs mesurant toutes des concentrations, seule l'augmentation absolue de la masse globulaire totale permet de déceler les polyglobulies masquées par une dilution et surtout d'éliminer les fausses polyglobulies.

Ces polyglobulies sans hypervolémie globulaire sont de trois types :

- les polyglobulies relatives, correspondant à une diminution du volume plasmatique, observée au cours des grandes déshydratations telles qu'en réalisent les brûlures étendues, les vomissements répétés, les diarrhées profuses, les sueurs importantes, ou encore l'acidose tubulaire,

- les polyglobulies de la thalassémie hétérozygote, qui sont hypochromes et microcytaires,

- enfin, la pseudo-polyglobulie idiopathique, rencontrée surtout chez l'homme jeune, volontiers pléthorique et hypertendu, qui est normochrome et normocytaire.

Ainsi on affirmera la polyglobulie lorsque seront réunis les critères suivants :

- soit masse sanguine augmentée avec hématocrite normal ou augmenté (un hématocrite bas témoignerait d'une simple hémodilution)

- soit masse sanguine normale avec hématocrite augmenté : il faut alors que la numération des globules rouges soit aussi augmentée pour affirmer la polyglobulie, qui est dite alors normovolémique puisque l'augmentation de la masse globulaire s'est faite aux dépens du volume plasmatique. (Une numération normale ou basse témoignerait seulement d'une macrocytose.)

Ayant affirmé la polyglobulie vraie sur ces données, il faudra envisager les autres polyglobulies. On les classe en deux groupes essentiels : d'une part, la polyglobulie primitive, ou maladie de Vaquez, qui constitue une entité à elle seule puisque ce syndrome myéloprolifératif portant sur les trois lignées médullaires ne répond à aucun stimulus extérieur, associant un nombre élevé de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes circulants à une splénomégalie. D'autre part, les polyglobulies secondaires, que certains auteurs (Levin et coll. - 42) ont opposé à la maladie de Vaquez par une production augmentée d'érythropoïétine. La plupart sont en rapport avec un déséquilibre entre les besoins des tissus en oxygène et la capacité du sang à leur apporter l'oxygène nécessaire. Nous avons réuni dans un tableau les principales causes de polyglobulie secondaire.

A - <u>Hypoxémie chronique</u>

1 - Diminution de l'oxygène inspiré : * altitude .

2 - Insuffisance respiratoire chronique : * Bronchites chroniques
* Emphysème
* Fibroses pulmonaires
* Troubles de la diffusion
* Obésités (Syndrome de Pickwick)
* Grandes cyphoscolioses
* Amputations pulmonaires étendues.

3 - Shunts artério-veineux : * Cardiopathies avec shunts

* Fistules artério-veineuses pulmonaires.

B - Maladies de l'hémoglobine

1 - Hémoglobinopathies héréditaires avec diminution de l'affinité pour l'oxygène (hémoglobines Kempsey, Yakima, Rainier, Ypsi, Chesapeake, etc ...)

2 - Méthémoglobinémie congénitale (par déficit en diaphorase)

C - Maladies rénales : * Hydronéphrose

* Kyste rénal.

D - Tumeurs (sites aberrants de production et/ou de consommation d'érythropoïétine)

* Cancer du rein

* Adénome du rein

* Hépatome

* Hémangioblastome du cervelet

* Fibromyomes utérins.

E - Endocrinopathies : * Syndrome de Cushing

* Syndrome de Conn

* Phéochromocytome

* Hyperthyroïdie

* Tumeurs ovariennes masculinisantes

* Administrations de testostérone.

F - Chimiques et toxiques : * Méthémoglobinémie

* Sulfhémoglobinémie

* Intoxication au Cobalt.

Ainsi devant la découverte d'une polyglobulie, il est bon de se rappeler les différentes causes de polyglobulies secondaires, même s'il s'agit d'un bronchitique chronique banal. Reichenberg (60) rapporte le cas instructif d'un bronchitique chronique modéré chez qui est découverte une polyglobulie nette ; un an plus tard, l'apparition d'un syndrome néphrotique fait pratiquer une urographie qui révèle un cancer du rein droit : la polyglobulie avait été détectée, mais à cause de l'existence simultanée d'une insuffisance respiratoire chronique, la véritable étiologie de la polyglobulie ne fut pas découverte pendant plusieurs mois. L'attention devra donc être attirée par une réaction polyglobulique nette chez un malade porteur d'une hypoxie modeste. Weil et coll. (76) ont établi la relation qui existe entre le degré d'hypoxie chez des sujets sains habitant en altitude et la réponse polyglobulique. Or de nombreux auteurs (Wilson (79), Simpson (71), Hammarsten (29)) ont depuis longtemps noté que la réponse polyglobulique des insuffisants respiratoires était toujours inférieure ou égale à celle des hypoxiques habitant en altitude. Si cette réponse était supérieure, il faudrait certainement rechercher une autre cause sous-jacente dont le traitement précoce est parfois la seule chance de guérison.

Mais dans les cas de polyglobulies par insuffisance respiratoire chronique pure, quelles sont les causes déclenchantes de la réponse médullaire provoquant la polyglobulie ? et une fois installée la polyglobulie, quels sont les facteurs responsables de l'entretien d'une masse globulaire augmentée ?

Le point de départ du mécanisme déclenchant la polyglobulie est assurément l'hypoxie sanguine, traduite par la baisse de la pression partielle d'oxygène dans le sang total. L'impossibilité du poumon à assurer une hématose correcte, qui définit de façon simple l'insuffisance respiratoire, est compensée dans un premier temps par des modifications cardio-vasculaires que l'on peut observer dans les cas aigus de pneumopathies survenant chez des sujets auparavant sains sur le plan pulmonaire et cardio-vasculaire : il se produit une augmentation du débit cardiaque, et une diminution des résistances périphériques qui se conjuguent pour assurer un apport sanguin d'oxygène adapté aux besoins des différents tissus. De plus, Saunier (68) a montré que la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est un facteur supplémentaire important d'adaptation à l'hypoxie, permettant ainsi à l'organisme de délivrer plus d'oxygène aux tissus. Cette adaptation serait presque aussi rapide que celle du débit cardiaque.

Mais que la pneumopathie se prolonge ou qu'elle prenne une ampleur suffisante, ces réactions cardiovasculaires initiales sont débordées ; il apparaît alors une hypoxie non seulement sanguine mais aussi tissulaire. Cette hypoxie tissulaire a pu être évaluée quantitativement par l'étude d'une faible quantité d'air injectée dans la cavité péritonéale, qui fournit un fidèle reflet de la composition du sang capillaire et donc de la tension en oxygène des tissus : Necas (52), Thorling (72).

Dès lors le schéma classique et satisfaisant pour un esprit finaliste est simple : l'hypoxie tissulaire, et rénale en particulier, provoque la sécrétion d'érythropoïétine dans le sang. Cette hormone stimule la production

médullaire des cellules de la lignée rouge et la polyglobulie apparaît dans le sang.

Les étapes de ce mécanisme ont été mises en doute par plusieurs auteurs. Ainsi Jepson et coll. (36) ont constaté que chez la souris enceinte, l'érythropoïèse est stimulée par un facteur humoral dont la production est indépendante de la saturation des tissus en oxygène et qui ne peut être inactivée par un anti-érythropoïétine. Shadduck et coll. d'autre part constatent la faible sécrétion d'érythropoïétine chez des souris rendues hypoxiques par une atmosphère désaturée en oxygène ; si ces souris hypoxiques sont soumises à une saignée, alors seulement apparait une sécrétion d'érythropoïétine. Necas et coll. (49) ont débrouillé ces constatations troublantes en étudiant des rats rendus anémiques par saignées : celles-ci déclenchent une activité érythropoïétique plasmatique, qui est déprimée si ces souris anémiques sont placées sous oxygène hyperbare. On peut donc en conclure que l'hypoxie tissulaire représente le <u>seul</u> stimulus, chez les rats adultes, de la production d'érythropoïétine.

Une fois enclenchés les mécanismes décrits qui provoquent l'apparition de la polyglobulie, quelles sont les conséquences de cette réaction et quels sont les facteurs qui empêchent la réaction de s'emballer, de dépasser son but ?

Il est logique de penser qu'une augmentation de l'hémoglobine circulante entraînera un apport accru d'oxygène aux tissus, tendant ainsi à compenser l'insuffisance respiratoire chronique. Plusieurs auteurs (Husson et coll. (35), Thorling et coll. (72), Necas et coll. (52) ont vérifié cette hypothèse en

constatant que la "tension en oxygène des tissus", appréciée par la composition de l'air injecté dans le péritoine ou par voie sous-cutanée chez des rats, était toujours plus haute chez les rats rendus polyglobuliques par transfusion que chez les rats non polyglobuliques, aussi bien sous air ambiant que sous hypoxie modérée ; cette différence tendait d'ailleurs à s'atténuer si on accentuait l'hypoxie en diminuant la pression d'oxygène extérieure.

La réaction polyglobulique augmentant le contenu en oxygène du sang et donc l'oxygénation tissulaire, les tissus hypoxiques qui avaient sécrété l'érythropoïétine cessent donc leur sécrétion, ou la ramènent au niveau basal. Ainsi tend à s'établir un équilibre dont la finalité est une meilleure oxygénation des tissus.

Cependant, certains auteurs ont publié ces dernières années les résultats de plusieurs expériences tendant à prouver que la correction de l'hypoxie initiale par la polyglobulie n'est pas la seule cause mettant un frein à cette réaction médullaire.

En particulier Necas et coll. (50) constatent une augmentation nette de la production d'érythropoïétine chez des rats normaux soumis à une hypoxie par baisse de l'oxygène dans l'air respiré ; si ces rats sont rendus polyglobuliques par transfusion, une hypoxie de même intensité ne déclenche plus qu'une production très faible d'érythropoïétine. De même Kilbrigde et coll. (38) constatent une absence de réponse de l'érythropoïétine chez des souris soumises à une hypoxie extérieure après les avoir transfusées, ou après leur avoir injecté des culots de globules rouges humains saturés en oxygène, ou après leur avoir injecté des culots de globules rouges contenant de la Méthémoglobine incapable de transporter l'oxygène. Tout se passe donc comme si l'organe producteur d'érythropoïétine avait été rendu insensible au stimulus hypoxique par la polyglobulie. Faut-il alors remettre en cause l'hypothèse initiale que le stimulus déclenchant la production d'érythropoïétine est l'hypoxie ? Ou bien le stimulus hypoxique peut-il être masqué par la polyglobulie ? C'est dans ce sens que les recherches se sont poursuivies.

L'augmentation du volume sanguin circulant a tout d'abord été invoqué. Mais Erslev (20) confirme cette hypothèse en constatant que les polyglobulies normovolémiques induites par saignées et réinjection du même volume de culot globulaire ne provoquent pas de production d'érythropoïétine chez les

animaux soumis à l'hypoxie. Les expériences de Kilbridge concluent dans le même sens puisque des souris chez qui est provoqué un état de déshydratation ne répondent plus à l'hypoxie par une production d'érythropoïétine ; cette réponse est d'ailleurs restaurée si les souris sont réhydratées.

Ces expériences ont en commun une élévation de l'hématocrite ; c'est donc ce facteur qui a été incriminé comme inhibiteur de l'érythropoïèse. On peut donc supposer que, dans un premier temps, l'hypoxie stimule la moelle pour augmenter la masse globulaire ; cette réaction n'est freinée ensuite qu'à partir du moment où l'augmentation du volume globulaire total dépasse l'augmentation du volume plasmatique total, entraînant alors une élévation de l'hématocrite. Mais aucune étude, à notre connaissance, n'a encore tenté de déterminer pourquoi, à un moment donné, l'augmentation du volume plasmatique ne suivait plus celle de la masse globulaire.

De plus, on peut se demander pourquoi l'apparition d'un hématocrite élevé lors de la réaction polyglobulique à l'hypoxie met un frein à cette réaction. En effet, plusieurs auteurs ont montré l'influence d'une élévation de l'hématocrite sur les propriétés hémodynamiques du sang ; la conséquence la plus intéressante est une augmentation de la viscosité qu croît beaucoup plus vite que l'élévation de l'hématocrite, puisque, selon Replogle et coll. (62), la viscosité sanguine triple lorsque l'hématocrite passe de 40 % à 60 %. Cette hyperviscosité ne risque-t'elle pas alors d'entraîner une baisse de l'apport d'oxygène aux tissus, surtout au niveau de la microcirculation ? Erslev et coll. (21) soutiennent que le flot en oxygène optimum survient pour un hématocrite de 45 %. Alors la réaction polyglobulique n'aurait plus la conséquence bénéfique envisagée, mais au contraire entrainerait une hypoxie

tissulaire qui elle-même aurait tendance à stimuler encore davantage la polyglobulie.

Deux hypothèses peuvent expliquer que l'hématocrite élevé inhibe l'érythropoïèse :

- 1°) Soit un hématocrite élevé avec son hyperviscosité n'entraîne pas nécessairement une hypoxie au niveau des tissus, et en particulier au niveau des tissus producteurs d'érythropoïétine. Il est possible que le rein, avec sa microcirculation complexe soit capable de s'adapter aux conditions hémodynamiques générales et d'éviter la survenue d'une hypoxie au niveau des cellules productrices d'érythropoïétine.

- 2°) Soit il existe un autre mécanisme de régulation de l'érythropoïèse autre que l'érythropoïétine et faisant intervenir non plus l'oxygénation tissulaire mais l'élévation de l'hématocrite. Ce second mécanisme - encore hypothétique - fait appel à un inhibiteur plasmatique de l'érythropoïèse dont l'existence a été soutenue pour la première fois par Krzymowski et coll. (40). Poursuivant dans cette voie, Ramos et coll. (57) constatent que l'injection à des souris et des rats d'extraits de plasma et d'urines de malades hypertransfusés ou de lapins rendus polyglobuliques par hypoxie extérieure a pour effet de diminuer la masse d'hémoglobine circulante, l'hématocrite, les réticulocytes circulants et l'incorporation de Fer marqué dans les érythrocytes médullaires. Reynafarge et coll. (63) constatent également que l'injection de plasma d'habitants en altitude porteurs de polyglobulie et revenus au niveau de la mer provoque une inhibition

de l'érythropoïèse. Cette substance inhibitrice plasmatique existerait aussi, selon Whitcomb et coll. (78) dans le plasma de malades porteurs de polyglobulie essentielle (ou maladie de Vaquez).

Ce même auteur, injectant à des souris un filtrat de plasma d'animaux rendus polyglobuliques par transfusions, constate une suppression de l'incorporation du ^{59}Fe dans les érythrocytes de souris hypoxiques, constate un blocage de l'effet myélo-stimulant de filtrats plasmatiques riches en érythropoïétine, constate enfin une inhibition de l'incorporation du fer marqué dans les érythrocytes de souris normales.

A ce stade des expérimentations, on pouvait donc conclure que cet inhibiteur plasmatique est actif contre le stimulus érythropoïétique de l'hypoxie, contre les préparations exogènes d'érythropoïétine, ainsi que contre l'érythropoïèse chez les souris normales.

Depuis le lancement de ce nouveau mécanisme régulateur de la polyglobulie, nombreuses ont été les expériences qui ont tenté d'isoler ou simplement d'étudier comment agit cet inhibiteur plasmatique de l'érythropoïèse. Qu'il s'agisse de Necas et coll. (52), de Zivny et coll. (80), tous ont confirmé les résultats précédents sans beaucoup avancer dans la connaissance ni des mécanismes d'action intime ni de la provenance de cette nouvelle substance ; ce qui a conduit d'autres auteurs, Adamson et coll. (1), Erslev et coll. (21) entre autres, à contester cet intrus mystérieux qui vient ébranler les théories cohérentes qui avaient cours auparavant.

Si bien qu'à l'heure actuelle, on ne peut proposer aucun mécanisme cohérent et démontrable pour expliquer le déclenchement et le maintien de la réponse de la moelle à l'hypoxie par une polyglobulie.

II - REACTION POLYGLOBULIQUE ABSENTE

Il arrive fréquemment au Clinicien amené à suivre des malades porteurs d'insuffisance respiratoire chronique de constater une atteinte relativement sévère des gaz du sang avec en même temps des valeurs normales de la numération globulaire et de l'hématocrite. Devant les résultats de ces examens de routine, la masse sanguine vient éliminer une augmentation parallèle des volumes globulaire et plasmatique et confirmer l'absence de polyglobulie, alors qu'une hypoxie la laissait prévoir.

De telles constatations ont été faites il y a plus de 30 ans, sans pouvoir mesurer la masse sanguine il est vrai. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'absence de polyglobulie chez certains insuffisants respiratoires chroniques, ou simplement une polyglobulie très modérée chez des malades porteurs d'hypoxie sévère.

Avant de se poser cette question, il faut d'abord être certain que les malades, bien souvent examinés à l'occasion d'une aggravation de leur maladie, sont réellement porteurs d'une hypoxie chronique et non pas d'une hypoxie aiguë en rapport par exemple avec une poussée de surinfection chez un bronchitique chronique : une hypoxie importante peut alors survenir

chez un patient ayant une fonction respiratoire correcte à l'état basal.

Ceci explique la difficulté et la rareté des enquêtes menées chez les malades à un moment de stabilisation de leur insuffisance respiratoire : les résultats des explorations dans de telles conditions sont seuls envisageables pour confronter une hypoxie chronique à une polyglobulie.

C'est ainsi que dans l'échantillon de malades que nous présentons, nous n'avons pas pu nous placer dans ces conditions idéales, mais nous avons tenté de nous en approcher au maximum par les critères de sélection que nous avons déjà mentionnés.

Pour affirmer qu'un malade présente une absence ou plus souvent une insuffisance de réaction polyglobulique, la référence prise habituellement est l'étude approfondie réalisée par Weil et coll. (76) sur la réaction polyglobulique de sujets sains résidant en altitude. Ces sujets développent une polyglobulie qui est directement reliée à la baisse de teneur oxygénée de l'air respiré. Dans le même but, Tura et coll. (73) ont établi le tableau des masses sanguines théoriques en fonction cette fois de la saturation oxygénée de l'hémoglobine. Quelles sont donc les différences entre les insuffisants respiratoires chroniques et les sujets sains soumis à l'hypoxie susceptibles d'expliquer la réaction polyglobulique toujours inférieure chez ceux-là ? De nombreuses hypothèses ont été avancées par plusieurs auteurs, mais ces études n'ont encore jamais permis à l'heure actuelle, d'affirmer avec certitude qu'une cause était responsable de cette faiblesse de la réaction polyglobulique à l'hypoxie.

- 1°) Eliminons d'emblée certaines causes évidentes : insuffisance médullaire reconnue, par exemple d'origine iatrogène ; syndromes hémorragiques tels une lésion gastro-duodénale ; insuffisance rénale majeure ; insuffisance hépatique majeure.

- 2°) La première différence qui vient à l'esprit entre les insuffisants respiratoires chroniques et les habitants en altitude est la présence chez les premiers d'une hypercapnie. Un taux élevé en gaz carbonique dans le sang pourrait avoir un effet toxique propre sur la moelle osseuse. Plusieurs études statistiques (Gallo et coll. : 25 - Hume : 31) n'ont pas montré de corrélation pouvant appuyer cette hypothèse.

- 3°) Un autre facteur important à considérer est la présence d'une infection très fréquente chez les insuffisants respiratoires chroniques de type obstructif. Cette infection est généralement absente chez les polyglobuliques habitant en altitude ou chez les cardiopathes avec shunt. Qu'elle soit évidente sur la fièvre, l'expectoration purulente ou simplement latente sur les stigmates paracliniques, l'infection est pratiquement toujours présente chez les insuffisants respiratoires chroniques assez avancés pour présenter une hypoxie notable.

Or il est connu depuis longtemps que la présence d'un syndrome infectieux prolongé suffit à lui seul à entraîner chez tout malade un syndrome anémique.

Le rôle inhibiteur joué par l'infection est fortement appuyé par les résultats de quelques auteurs : ainsi Chan (13) découvre une relation étroite et constante entre la polyglobulie et l'hypoxie chez 30 malades particulièrement choisis : tous anciens mineurs dont 14 pneumoconiosiques et 16 porteurs de pneumopathie non spécifique ; De plus l'étude a porté sur ces malades convoqués non pas pour bénéficier d'un traitement mais pour figurer dans un programme d'étude à long terme.

De même Hume (31) constate une masse globulaire dont l'augmentation est directement reliée au degré d'hypoxie, car il avait fait porter son étude sur 15 malades insuffisants respiratoires chroniques à une période de stabilisation de leur maladie.

- 4°) Une autre hypothèse peut être avancée pour expliquer une insuffisance relative de polyglobulie : la carence en fer. Celle-ci a été expliquée par plusieurs mécanismes qui peuvent d'ailleurs s'additionner chez un même malade :

  - L'hypoxie chronique a été incriminée par Shah (69) à l'origine d'une diminution de l'absorption du fer par la cellule intestinale.

  - De plus, une infection chronique tend à déprimer l'utilisation du fer par le système réticulo-endothélial, après une phase initiale de stimulation. Cet effet dépresseur aurait pour effet une rétention du fer dans les cellules réticulo-endothélial, celui-ci devenant alors, selon Fielding et coll. (22) moins disponible

pour la synthèse médullaire de l'hémoglobine ; il s'agirait donc pour cet auteur moins d'une carence en fer mais d'une mauvaise disponibilité du fer pour les besoins de l'érythropoïèse.

De nombreuses investigations ont d'ailleurs démontré l'échec du traitement par le fer à influencer l'anémie des infections en l'absence de déficit en fer.

La revue des malades que nous avons présentés n'a pas permis de noter une sidérémie abaissée de façon significative. Les taux limites retrouvés sont bien classiques chez tout sujet alité pendant plusieurs jours.

Cependant une sidérémie normale n'exclut pas une carence en fer. D'ailleurs le taux de saturation de la sidérophylline a toujours été trouvé faible. Mais l'hypothèse d'une diminution de la disponibilité du fer peut très bien s'accomoder de résultats normaux du bilan sidérémique standard.

- 5°) Il a été envisagé d'autre part une hypothèse ingénieuse pour expliquer une réponse apparemment déficiente de la masse globulaire à l'hypoxie : des chiffres normaux de numération, d'hématocrite, de masse sanguine pourraient masquer une réponse médullaire adaptée à l'importance de l'hypoxie, la polyglobulie n'apparaissant pas dans le sang à cause d'un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges pourtant libérés par la moelle en quantités accrues. En effet, les ponctions médullaires pratiquées chez les malades insuffisants respiratoires

chroniques ont toujours révélé une hyperplasie des cellules de la lignée rouge, le taux de réticulocytes circulants a toujours été trouvé normal ou augmenté, témoignant d'une réponse médullaire correcte.

Or un raccourcissement de la survie des hématies est très vraisemblable : les globules rouges des insuffisants respiratoires présentent en effet plusieurs anomalies. Ils sont plus volumineux et surtout ils ont en partie perdu leur forme classique liconcave, ce qui les rend certainement moins déformables dans la microcirculation et facilite ainsi leur "trapping" dans le système réticulo-endothélial où siège l'hémolyse physiologique. De plus, Paulinet coll. (55) étudiant les compartiments hydriques des insuffisants respiratoires, mettent en évidence la diminution de l'espace potassium et l'hypokalicytie ; on peut donc en déduire qu'il existe dans les globules rouges un déficit cationique, vraisemblablement en rapport avec un trouble du fonctionnement de la pompe à sodium membranaire dû à l'hypoxie.

Des résultats très fragmentaires à notre connaissance, n'ont pas étagé cette hypothèse puisque la demie-vie des globules rouges a été trouvée normale chez 10 malades sur 10 par Neuwirtova et coll. (53), chez 5 malades sur 5 par Gallo et coll. (25). Il a d'ailleurs été avancé que une stimulation prolongée de l'érythropoïèse, comme elle existe chez des insuffisants respiratoires chroniques, provoquerait la libération dans la circulation des globules rouges plus jeunes qu'à l'état basal et contenant donc un stock plus important d'enzymes, dont dépend directement la survie de ces cellules incapables de synthèse enzymatique ; Papa (54) a d'ailleurs constaté des teneurs accrues en A M P,

A D P et en aldolase dans les hématies de malades porteurs de polyglobulie secondaire.

A l'heure actuelle, il est donc encore impossible de choisir entre ces deux hypothèses contradictoires, faute d'études suffisamment importantes sur la survie des globules rouges chez ces malades.

- 6°) Un facteur assez évident capable de freiner une polyglobulie est une hypoxie très sévère. Ainsi Husson et coll. (35) relèvent que la capacité en oxygène du sang augmente généralement de façon parallèle à la chute de la saturation de l'hémoglobine jusqu'à une valeur de 70 % environ de celle-ci. Un niveau maximal semble alors atteint, aussi bien chez les sujets normaux en altitude que chez des malades porteurs de malformations avec shunt veino-artériel. De même Weil et coll. (76) constatent que la masse des globules rouges n'est en relation avec la saturation de l'hémoglobine que dans l'échantillon de malades où la relation entre la tension en oxygène et la saturation est presque linéaire.

Il est très vraisemblable qu'une hypoxie marquée ait un effet nocif sur le métabolisme aussi bien des cellules médullaires que des globules rouges circulants. Cependant les cas où l'hypoxie est très marquée sont généralement soumis à une hypercapnie notable, ce qui rend difficile d'attribuer à l'un ou l'autre facteur la responsabilité de l'absence de polyglobulie : en effet hypoxie et hypercapnie se potentialisent. D'une part l'hypoxie du territoire pulmonaire gêne la dissociation du gaz carbonique (effet Haldane) ; d'autre part l'hypercapnie nuit à

l'oxygénation de l'hémoglobine (effet Bohr).

- 7°) Par ailleurs, d'autres études ont porté sur la réaction de l'érythropoïétine à l'hypoxie. Mais notons d'emblée que tous les résultats doivent être approchés avec circonspection, car les dosages d'érythropoïétine qui ont été réalisés jusqu'à ce jour ont toujours été des dosages biologiques, et la multiplicité des méthodes rend compte de l'imprécision de chacune d'elles.

Il n'est pas téméraire d'avancer que le taux plasmatique d'érythropoïétine dépend d'un équilibre entre la production et l'utilisation. La production semble directement liée, selon Gallo et coll. (25) à la sévérité du stimulus hypoxique et à l'état de l'organe producteur qu'est le rein. L'utilisation semble dépendre de l'activité de la moelle osseuse, encore qu'il ne soit pas prouvé que l'érythropoïétine soit détruite par l'organe effecteur ou qu'elle soit détruite par un autre organe ; plusieurs équipes ont rapporté des niveaux élevés d'érythropoïétine en cas d'aplasie médullaire et abaissés en cas d'anémies hémolytiques.

Mais si l'érythropoïétine est sécrétée à un taux directement lié à l'hypoxie et si la moelle osseuse est tout à fait capable d'augmenter sa production, alors comment expliquer cette relative anémie ? L'ampleur du problème et du désarroi est attestée par l'absence de solution apportée par les recherches qui se poursuivent à l'heure actuelle, ou par la multitude des hypothèses proposées qui sont souvent contradictoires et en tous cas indémontrables.

CONCLUSIONS

La confrontation des études publiées dans la littérature et des observations que nous avons rapportées permettent de dégager quelques caractères communs aux polyglobulies respiratoires et les différenciant des autres polyglobulies secondaires :

- les globules rouges de ces malades ont un volume globulaire moyen augmenté ; d'une part, leur diamètre moyen est supérieur à la normale, d'autre part, ils ont une charge en eau accrue et ont perdu leur forme biconcave normale et leur plasticité.

- les globules rouges sont relativement hypochromes comme en témoigne la baisse de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine. Leur teneur moyenne en hémoglobine est augmentée, mais toujours dans de plus faibles proportions que la masse globulaire totale.

- l'hématocrite de ces malades est toujours supérieur à la normale, car l'augmentation de la masse globulaire qui définit la polyglobulie ne s'accompagne pas d'une élévation parallèle du volume plasmatique qui reste à sa valeur normale ou s'élève moins que le volume globulaire.

Ces constatations nous amènent fatalement sur une considération d'ordre pronostique : la polyglobulie n'est pas une réaction bénéfique pour les insuffisants respiratoires chroniques :

* ces gros globules sont peu déformables, surtout dans la microcirculation ; ils sont peu concentrés en hémoglobine ; ils ont une tendance à l'agrégation, encore accentuée en cas de syndrome infectieux.

* la viscosité sanguine est augmentée, sous la dépendance à la fois de l'agrégation des globules rouges, de l'augmentation de leur nombre par mm^3 et de leur rigidité interne ; elle accroît ainsi le risque thrombo-embolique chez ces malades.

* le débit cardiaque n'augmente pas ou même diminue. L'augmentation du travail du coeur contribue à hâter la survenue d'une insuffisance ventriculaire droite.

La conjugaison de ces données contribue à un résultat contraire aux finalités de la polyglobulie puisque finalement, l'apport sanguin d'oxygène se trouve diminué.

Cependant le médecin est particulièrement intéressé par ce type de malades puisque les insuffisants respiratoires qui présentent une détresse respiratoire avec polyglobulie sont les seuls dans ce domaine de la pathologie qui pourront bénéficier d'un traitement à base de saignées susceptible d'amener une amélioration parfois rapide et spectaculaire.

Par contre, nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune étude suffisamment approfondie pour répondre définitivement à la question : quels sont les malades qui développent une polyglobulie et quels sont ceux qui n'en développent pas ? Il est connu depuis longtemps que les emphysémateux purs de type

panlobulaire ne développent pas, ou très tardivement de polyglobulie, par opposition aux emphysèmes centrolobulaires, post-bronchitiques par exemple ; mais ceci s'explique assez simplement par le fait que les premiers ne souffrent d'hypoxie que beaucoup plus tardivement que les seconds. D'autre part, la présence plus fréquente d'insuffisance ventriculaire droite chez les insuffisants respiratoires polyglobuliques que chez les non-polyglobuliques nous semble beaucoup plus une conséquence qu'une cause de la polyglobulie : elle s'intègre au cercle vicieux classique :
Hypoxie → Polyglobulie → Hyperviscosité → Hypertension pulmonaire →
Insuffisance ventriculaire droite → baisse du débit cardiaque → hypoxie accentuée.

Un problème assez voisin est encore sans réponse : pourquoi certains insuffisants respiratoires avec une hypoxie très modérée et parfois à la limite de la normale développent-ils une polyglobulie nette ? Il nous semble que des enseignements très intéressants pourraient être fournis par l'étude systématique du cycle nycthéméral de la pression partielle d'oxygène dans le sang de ces malades, dont les troubles seraient alors à rapprocher d'un syndrome décrit par Gaisbock associant polyglobulie inexpliquée, obésité modérée, hypertension artérielle.

En définitive, de nombreux points restent obscurs concernant la physiopathologie des polyglobulies. Les études nous semblent freinées considérablement par l'absence de dosage précis radio immunologique de l'érythropoïétine que l'on dose encore par des méthodes biologiques. Notre étude de quelques cas d'insuffisance respiratoire chronique ne nous a pas permis d'apporter une ébauche de solution aux nombreux problèmes qui restent posés, mais notre

travail n'aura pas été vain s'il a réussi à poser les questions clairement, à faire le point des connaissances actuelles dans ce domaine et peut-être à relancer les études sur ce vaste et passionnant sujet fourni par l'insuffisance respiratoire chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAMSON J.W.
"The erythropoïetin - Hematocrit relation ship in normal and polycythemic man : Implications of marrow regulation".
Blood (Oct. 68) 32 : 597 - 609.

2 - ADAMSONand FINCH
"Erythropoïetin in polycythaemias".
Annals of the N.Y. Accademy of science (1968) 149 : 560.

3 - BIGNON J. - KHOURY F. - EVEN P. - ANDRE J. - BROUET G.
"Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. Pathologic, clinical and physiologic correlations".
Amer. Rev. Resp. Dis. (1969) 99 - 669.

4 - BIGNON J. - BROUET G.
"Notions actuelles sur les broncho-pneumopathies chroniques obstructives".
Revue du praticien (1970) 20 : 353 - 370.

5 - BOUSSER M.G.
"Les polyglobulies".
La Vie Médicale 1971 - 52 - n° 5 : 517 - 25.

6 - BOZZINI
"Effect of plethora on the erythropoïetin response of the bone marrow to exogenous erythropoïétin in the mouse".
Acta Physiol. Lat. Am. (1971) 21 : 198 - 202.

7 - BOZZINI
"The inhibitory effect of relative polycythemia on erythropoïetin production in response to hypoxic hypoxia".
Acta physiol. Lat. Am. (1971) 21 : 293 - 6.

8 - BURTON R.R. - SMITH A.H.
"The effect of chronic erythrocytic polycythemia and high altitude upon plasma and blood volumes".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (Jul. 73) 140 : 920 - 3

9 - BURROWS B. - FLETCHER C.M. - HEARD B.E. - JONES N.L. and WOOTLIFFRE J.S.
"The Emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction".
Lancet (1966) 1 - 830.

10 - BUCHANAN J.
"Polycythaemia in pulmonary disease"
The New Zealand Journal of Medecine - Déc. 65 - 64 : 76 - 77.

11 - CARNOT P. - DEFLANDRE G.
"Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang".
C.R. Acad. Sa : (Paris 1906) 143 : 384.

12 - CASTLE W.B. - JANDLE J.H.
"Blood viscoity and blood volume : opposing influences upon oxygen transport in polycythaemia".
Seminars in hematology (1966) 3 : 193 - 198.

13 - CHAN B.W.
"Polycythaemia in coal miners with chronic lung disease".
British Med. J. (1969) 2 : 349/350.

14 - COCKING J.B. - DARKE C.S.
"Clinical features of polycythaemic patients with chronic obstructive non specific lung disease".
Thorax (1972) 27 (4) 389 - 393.

15 - COTES
"Lung function : Assessment application in Médicine".
1965.

16 - DACIE
"Practical Hématology"

17 - DENOLIN H. - SADOUL P. et coll.
"L'Exploration Fonctionnelle Respiratoire". (1964)
Polyglobulie : p. 838 - 843.

18 - EATON J.W. & al.
"Role of the red cell 2-3 D P G in the adaptation of man to altitude".
J. Lab. Clin. Med. 73 : 603 - 9 (April 69).

19 - ENGELMAN
"Renal hemodynamics and oxygen consumption in experimental chronic hypoxia".
J. Surg. Res. (Jul. 69) 9 : 423 - 31.

20 - ERSLEV A.J.
"The Erythropoïetic effect of hematocrit var° : in normovolemic rabbits".
Blood (1966) 27 : 629.

21 - ERSLEV A.J. - THORLING E.B.
"Effect of polycythemic serum on the rate of red cell production".
Ann. N.Y. Acad. Sa : (1968) 149 : 173.

22 - FIELDING J. - ZORAB P.A.
"Polycythaemia and iron déficiency in pulmonary emphysema".
Lancet (Nov. 1964) 2. 7367 : 1018.

23 - FRIED W. - PLZAK L.F. - JACOBSON L.Q. - GOLOWASSER E.
"Studies on erythropoiesis III. Factors controlling erythropoietin production".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1957) 94 : 237.

24 - GALINSKI R.
"Les polyglobulies par hypoxémie".
Vie Médicale (1965) 46 - 1365 - 1372.

25 - GALLO R.C. - FRAIMOW W. - CATHCART R.T. & al.
"Erythropoietic response in chronic pulmonary disease".
Arch. Internal Med. (1964) 113 : 559.

26 - GLEICHMANN U. - LUBBERS D.W.
"Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit des pCO_2 - Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitiger Messung von pO_2, pCO_2 und pH im Blut".
Ffluegers Archiv (1960) 271 - 450 - 72.

27 - GURNEY C.W. - PAN C.
"Studies on erythropoïesis IX. Mechanism of decreased érythropoïesis in experimental polycythemia".
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. (1958) 98 : 789.

28 - HALVORSEN S.
"Régulation of erythropoiesis".
First International Conférence on Hematopoiesis. Gordon (1970) Tome I Il Ponte - Milan.

29 - HAMMARSTEN J.F. - WHITCOMB W.H. - JOHNSON P.C. & al.
"The hematologic adaptation of patients with hypoxia due to pulmonary emphysema".
Amer. Rev. Resp. Dis. (1958) 78 : 391.

30 - HARPISON B.D.W. - GREGORY R.J. - CLARK T.J.H. - SCOTT G.W.
"Exchange transfusion with Dextran 40 in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease".
Brit. Med. J. (1971) 4 - 5789 : 713 - 716.

31 - HUME R.
"Blood volume changes in chronic bronchitis and emphysema".
British J. Hématol. (1968) 15 : 131.

32 - HUME R. - GOLDBERG A.
"Actual and predicted-normal red-cell and plasma volumes in primary and secondary polycythémia".
Clinical Science (1964) 26 : 499.

33 - HURST J.M. & al.
"Initial investigations of the changes in the stem cell compartment of murine bone marrow during post-hypoxic polycythaemia".
Blood (June 69) 33 : 859 - 64.

34 - HURTADO A. - MERINO C. - DELGADO E.
"Influence of Anoxemia on hemopoietic activity".
Archives of Internal Medicine (1945) 75 : 284.

35 - HUSSON G. - OTIS A.B.
"Adaptive value of respiratory adjustements to shunt hypoxia and to altitude hypoxia".
J. Clin. Invest. (1957) 36 : 270.

36 - JEPSON J. - LOWENSTEIN N.L.
Brit. J. Haemat. (1968) 14 ; 555.

37 - JIPP P.
"Pathogenese und diagnostik des chronischen Cor pulmonale".
Med. Klin. (1969) 64 - 50 : 2319 - 2324.

38 - KILBRIDGE J.M. - FRIED W. - HELLER P.
"The méchanism by which pléthora suppresses Erythropoiesis".
Blood (1963) 33 : 104.

39 - KLION F.M.
"Clinico pathological conference : Pulmonary lesions and erythrocytosis".
Mt Sinai. J. Med. N.Y. (1970) 37 : 635 - 47.

40 - KRZYMOWSKI T. - KRZYMOWSKA H.
"Studies on the erythropoiesis inhibiting factor in the plasma of animals with transfusion polycythaemia".
Blood (1962) 19 : 38.

41 - LERTZMAN M. - ISRAELS L.G. - CHERNIACK R.M.
"Erythropoiesis and Ferrokinetics in chronic respiratory disease".
Ann. Intern. Med. (1962) 56 : 821.

42 - LEVIN W.C. & al.
"An endocrinologic classif° of polycythaemia based upon the production of erythropoietin".
Amer. J. Med. Sa : (Sept. 68) 256 : 131 - 5.

43 - L'HOMME G. De
"Effets de la viscosité sanguine sur la circulation pulmonaire au cours des broncho-pneumopathies chroniques obstructives".
Thèse - Paris - 1970.

44 - LISSAC J. - RAPIN M. - POCIDALO J.J. - FINETTI P.
"La polyglobulie des emphysémateux en insuffisance respiratoire aiguë".
Poumon et Coeur (1962) 18 - 8 : 769 - 780.

45 - LISSAC J. - RAPIN M. - POCIDALO J.J. - NAJEAN Y.
"Les Polyglobulies respiratoires".
Revue du Praticien (Sept. 62) p. 2411 - 2421.

46 - LUBBERS D.W. - WINDISCH E.
"Die Messung hoher Sauers toffdrucke in kleinen Gas-order Flüssigkeitsmanger mit der Pt - Elektrode".
Pfluegers Archiv (1963) 276 - 429.

47 - MEINEKE
"Observations on the inhibitory influence of plethora on erythropoietic action of androgens in hypophysectomized rats".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (Jan. 68) 127 : 276 - 81.

48 - MITCHELL R.S. - VINCENT T.N. - RYAN S. and FILLEY G.F.
"Chronic obstructive broncho pulmonary disease IV. the clinical and physiological differenciation of chronic bronchitis and emphysema".
Amer. J. Med. Sci. (1964) 247 : 513.

49 - NECAS E. - NEUWIRTH J.
"Lack of érythropoietin in plasma of anemic rats exposed to hyperbaric oxygen".
Life Sci : (1969) 8 : 1221.

50 - NECAS E. - NEUWIRTH J.
"Feed back regulation by red cell Mass of the sensitivity of the érythropoietin - producing organ to hypoxia".
Blood (1970) 36 : 754.

51 - NECAS E. - NEUWIRTH J.
"The role of red blood cells in the regulation of erythropoietin production".
Endocrinol. Exp. (1972) 6 : 39.

52 - NECAS E.
"Effect of the polycythemia on erythropoietin production in the hypoxic rat".
Ann. J. Physiol. (Oct. 72) 223 : 809 - 11.

53 - NEUWIRTOVA R. & coll.
"Polyglobulie au cours d'I.R.C.".
Nouv. Rev. Frse d'Hématologie (1968) 8 - n° 2 : 271 - 274.

54 - PAPA
"Behaviour of certain erythrocyte enzymes and metabolites in the course of Vaquez Syndrom and in patients with secundary polycythemia".
Haematologica - Pavia (1972) 57 : 43 - 56
English abstract.

55 - PAULIN R. - OHRESSER Ph. - AUTRAN P. - MANELLI J.C. - REGIS P. et SAINTY J.M.
"Etude des compartiments hydriques chez 10 I.R.C. compensés".
Le Poumon et le Coeur (1972) T. XXVIII n° 7 : 339.

56 - PERETTA
"Effet of erythropoietin on nucleic acid metabolism from polycythemic rat bone marrow".
Experimentia (Jul. 68) 24 : 680.

57 - RAMOS J. - CRONKITE E.P. - GREEBERG M.L. - SCHIFFER L.M. et STRYCKMANS 1965.

58 - RAPIN (M.)
"La Polyglobulie de l'I.R.C.".
Nouv. Rev. Frse d'Hématologie (1961) 1 : 579.

59 - RAPIN M. - LISSAC J. - POCIDALO J.J. - CORCKET F.
"Polyglobulies et insuffisance respiratoire. La polyglobulie de l'insuffisance respiratoire chronique",
Nouv. Rev. Franç. Hématol. (1961) 1 - 3 441 - 444 493 - 502.

60 - REICHENBERG S.
"Pol ycythaemia and chronic lung disease".
Geriatrics (Oct. 71) 26 : 95 - 98.

61 - REISSMAN K.R.
"Studies on the méchanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia".
Blood (1950) 5 : 372.

62 - REPLOGLE R.L. - KUNDLER H. - GROSS R.E.
"Studies on the hemodynamic importance of blood viscosity".
J. Thorac. card. Surg. (1965) 50 : 658.

63 - REYNAFARJE C. - RAMOS J. - FAURA J. - VILLA VILENCIO D.
"Humoral control of erythropoïetic activity in man During and after altitude exposure".
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. (1964) 116 : 649.

64 - REYNAFARJE C.
"Humoral régulation of the erythropoietic depression of high altitude polycythemic subjects after return to sea level".
Ann. N.Y. Acad. Sci : (1968) 149 : 472 - 474.

65 - ROMAN M.
"Les polyglobulies secondaires à une insuffisance respiratoire chronique".
Cah. Coll. Méd. Hôp. Paris (1965) 6 259 - 263.

66 - ROUING P.J.E.
"Hypoxémie ; érythropoiese en hémolyse".
Thèse - Université de Groningen - 1960.

67 - SANCHEZ C. - MERION C. - FEGALLO M.
J. Appl. Physiol. (1970) 28 - 775.

68 - SAUNIER C.
"Hypoxie et affinité de l'hémoglobine pour l'oxygene chez les I.R.C.".
Bulletin phys. pathol. resp. (1969) 5 : 125 - 131.

69 - SHAH S.
"Polycythaemia and iron deficiency in pulmonary emphysema".
Lancet (Nov. 1964) 2 - 7367 : 1018.

70 - SHAW D.B. & SIMPSON T.
"Polycythaemia in emphysema".
Quart. J. Med. (1961) 30 - 118 : 135.

71 - SIMPSON T.
"Anoxia in emphysema - its relief by oxygen".
Lancet (1957) 2 - 105 : 6986.

72 - THORLING E.B. - ERSLEV A.J.
"The "tissue" tension of oxygen and its relation to hematocrit and erythropoiesis".
Blood (1968) 31 : 332.

73 - TURA S. - POLLYCOVE M. - GELPI A.P.
"Erythrocyte and iron-kinetics in patients with chronic pulmonary emphysema".
Journal of Nuclear Medicine (1962) 3 : 110.

74 - VANIER T. DULFANO M.J. - WU C. & al.
"Emphysema, hypoxia and the polycythemic response".
New Eng. J. Med. (1963) 269 : 169.

75 - WARD H.P. - BIGELOW D.B. - PETTY T.L.
"Postural Hypoxemia and erythrocytosis".
Amer. J. Med. (1968) 45 : 880 - 888.

76 - WEIL J.V. - JAMIESON G. - BROWN D.W. & GROVER R.F.
"The red cell Mass-arterial oxygen relation in normal man".
J. Clin. Invest. 47 - 7 (July 1968) p. 1627.

77 - WHITCOMB W.H. & MOORE M.Z.
"The inhibitory effect of plasma from hypertransfused animals on erythrocyte iron incorporations in nice".
J. Lab. Clin. Med. (1965) 66 : 641.

78 - WHITCOMB W.H. - MOORE M. - DILLE R. - HUMMER L. - BIRD R.M.
"Erythropoietin and erythropoiesis inhibitor activity in man".
J. Clin. Invest. (1965) 44 : 1110 - 1111.

79 - WILSON R.H. - BORDEN C.W. - EBERT R.V.
"Adaptation to anoxia in chronic pulmonary emphysema".
Archives of Internal Medicine (1951) 88 : 581.

80 - ZIVNY J. & al.
"Regulation of erythropoiesis : an attempt to demonstrate the existence of an inhibitor of erythropoiesis".
Physiologia Bohemoslovaca (1972) 21 : 33 - 9.

Vu, le Président de thèse
C. SORS

Vu, le Doyen de la Faculté
P. CASTAIGNE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de PARIS
P. MALLET